

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛУМОСУДИЛА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Васильева В.А.* , Королева О.М., Кузьмина Л.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) является поздним осложнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Терапия хрТПХ первой линии основана на применении глюкокортикоидов, однако у значительной доли больных формируется рефрактерное течение. В последние годы в клиническую практику внедрен селективный ингибитор ROCK2 — белумосудил.

Цель: оценить эффективность и безопасность белумосудила у больных с тяжелой стероид-рефрактерной хрТПХ.

Основные сведения. Представлены клинические наблюдения больных с тяжелой хрТПХ с поражением легких, резистентной к глюкокортикоидам и предшествующей терапии (включая ингибиторы JAK, антифибротические и иммуномодулирующие препараты). Белумосудил применяли в качестве 3-й и последующих линий лечения. В результате терапии отмечено достижение частичного ответа у одного больного и стабилизация заболевания у двух больных. Во всех случаях зарегистрирован удовлетворительный профиль безопасности, без развития серьезных нежелательных явлений. Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности белумосудила, включая больных с выраженным поражением легких. Ограниченная обратимость фиброзных изменений определяет целесообразность раннего назначения препарата.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», терапия

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи

Для цитирования: Васильева В.А., Королева О.М., Кузьмина Л.А. Применение белумосудила для терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина». Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):202–209. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-202-209>

USE OF BELUMOSUDIL FOR THE TREATMENT OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Vasilyeva V.A.*; Koroleva O.M., Kuzmina L.A.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is one of the most significant late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). First-line therapy is based on glucocorticosteroids; however, a substantial proportion of patients develop steroid-refractory disease requiring subsequent lines of treatment. In recent years, targeted therapies have been introduced into clinical practice, including belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of belumosudil in patients with severe steroid-refractory cGVHD.

Main findings. In the presented case series, patients with severe cGVHD with lung involvement, refractory to glucocorticosteroids and prior therapies (including JAK inhibitors, antifibrotic, and immunomodulatory agents), received belumosudil as third- or later-line treatment. Partial response was achieved in one patient, while disease stabilization was observed in two patients. In all cases, the treatment demonstrated a favorable safety profile, with no serious adverse events requiring discontinuation. These findings suggest that belumosudil is clinically effective in heavily pretreated patients, including those with advanced pulmonary involvement. However, the limited reversibility of fibrotic changes supports the rationale for earlier initiation of therapy.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; chronic graft versus host disease, therapy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Vasilyeva V.A., Koroleva O.M., Kuzmina L.A. Use of belumosudil for the treatment of chronic graft-versus-host disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):202–209 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-202-209>

Введение

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) — это иммуноопосредованное воспалительное и фиброзное заболевание, развивающееся после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. По данным когортных исследований, хрРТПХ наблюдается у 30–70 % реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и является основной причиной смертности без рецидива в течение более 2 лет после алло-ТГСК, а также значимого ухудшения качества жизни больных [2–5]. У 40 % больных наблюдается тяжелая форма хрРТПХ, требующая длительной и многоэтапной иммуносупрессивной терапии [6, 7].

Патогенез хрРТПХ включает 3 фазы: раннее воспаление из-за повреждения тканей, нарушение регуляции адаптивной иммунной системы и хроническое воспаление с аномальной репарацией тканей

и формированием фиброза [8]. Только треть больных с хрРТПХ, которым было начато системное лечение, остались живы, в состоянии ремиссии и без иммуносупрессивной терапии в течение 5 лет [6]. Согласно российским и международным рекомендациям по диагностике и лечению хрРТПХ [9, 10], в качестве первой линии терапии используют глюкокортикоиды (ГК) в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами кальциневрина. При этом до 70 % больных нуждаются в назначении последующих линий терапии [6, 7, 11]. За последние 5 лет 3 иммуносупрессивных препарата (ибрутиниб, руксолитиниб, белумосудил) получили одобрение Минздрава России для лечения резистентных к ГК форм хрРТПХ.

Белумосудил (KD025) — пероральный селективный ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2), одобренный для лечения больных с хрРТПХ

после неэффективности как минимум 2 линий системной терапии [5]. ROCK2 — серин/треонин-киназа, регулирующая организацию цитоскелета, клеточную миграцию, синтез провоспалительных цитокинов и фиброгенез. Ингибирование ROCK2 приводит к снижению продукции провоспалительных медиаторов за счет снижения активности Т-хелперов 17-го типа и регуляции фосфорилирования сигнальных трансдукторов STAT3. Противовоспалительные эффекты достигаются за счет увеличения регуляторных Т-клеток и активации фактора транскрипции STAT5 [12, 13]. В совокупности это обеспечивает противовоспалительный и профибротический эффект, который рассматривают как ключевой механизм действия белумосудила при хрРТПХ. Под воздействием белумосудила происходит снижение образования стрессовых волокон путем ингибирования полимеризации G-актина в F-актин, что ведет к подавлению факторов транскрипции и снижению экспрессии профибротических генов. Это позволяет затормозить дифференцировку фибробластов в миофибробласты и уменьшить выработку коллагена [12]. Эффективность белумосудила показана в нескольких клинических исследованиях.

ROCKstar (KD025–213) [14] — рандомизированное регистрационное исследование, в котором оценивали 2 режима дозирования белумосудила у больных с рефрактерной/рецидивирующей хрРТПХ. Две трети больных, которые были включены в исследование, были с тяжелой формой хрРТПХ, предшествующее лечение включало в среднем 3 линии иммуносупрессивной терапии, при этом у 27% больных проводили не менее 5 линий терапии (ГК, такролимус, экстракорпоральный фотоферез, ибрутиниб, руксолитиниб). У половины больных было вовлечено 4 или более органов, наиболее часто отмечалось поражение кожи, суставов, фасций, слизистых глаз и ротовой полости, легких, пищевода. Медиана продолжительности лечения составила 10 мес., 44% больных получали терапию белумосудилом более 12 мес. Прекратили лечение из-за возможных нежелательных явлений, связанных с препаратом, 12% больных. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3 или 4 степени тяжести были пневмония, гипертензия и гипергликемия.

При использовании белумосудила 200 мг/сут частота общего ответа (ОО) (в соответствии с критериями Национального института здоровья (National Institutes of Health, NIH)) [15], составила 74%, а для дозы 400 мг/сут — 77%. Частичные ответы (ЧО) [15] отмечали чаще при поражении суставов, фасций, глаз, кожи или легких с преобладанием фиброза. У большинства больных, которые ранее получали терапию ибрутинибом или руксолитинибом, достигли ОО при лечении белумосудилом, отмечали умеренное количество инфекционных осложнений. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2 лет составила 89%. На основании проведенного исследования Управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США утвердило использование белумосудила у больных старше 12 лет после неудачи по крайней мере двух линий терапии.

В ретроспективном исследовании ROCKreal [16] эффективность белумосудила оценили у 196 больных из 8 трансплантационных центров США за период с марта 2015 по 2024 г. У 113 больных проводили терапию белумосудилом, в контрольную группу включили 83 больных, которым проводили несколько линий лучшей доступной терапии (ЛДТ). Через 6 мес. частота ОО в группе белумосудила составила 38,7% против 26,8% в группе ЛДТ ($p = 0,04$), а однолетняя безрецидивная выживаемость при лечении белумосудилом составила 61,2%, в группе ЛДТ — 47,8% ($p = 0,032$). Нежелательные явления зарегистрированы в 27% случаев применения белумосудила и в 36% случаев использования ЛДТ, однако тяжелые нежелательные явления (инфекционные осложнения, нарушения со стороны дыхательной системы, токсичность) в группе белумосудила были в 58% случаев по сравнению с 46% в группе ЛДТ. Таким образом, исследование показало, что частота ОО при применении белумосудила выше, чем при использовании ЛДТ у больных с хрРТПХ с 2–5 предшествующими линиями терапии.

В одноцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в России, были проанализированы результаты лечения 14 больных в возрасте до 18 лет с ГК-рефрактерной тяжелой формой хрРТПХ, получавших белумосудил (100–200 мг/сут в зависимости от массы тела). Частичный ответ зарегистрирован у 64% больных, полных ответов не было. Нежелательные явления, связанные с лечением, отмечены у 93% больных, самыми частыми были гематологическая токсичность (64%), гепатотоксичность (57%), инфекционные осложнения (50%) [17].

Целью настоящей работы было оценить эффективность и безопасность белумосудила у больных с тяжелой стероид-рефрактерной хрРТПХ.

Клинические наблюдения

Краткая характеристика больных представлена в таблице 1.

Клиническое наблюдение 1

Больному К., 24 лет, с диагнозом «Хронический миелолейкоз (ХМЛ) в фазе бластного криза» после достижения второй хронической фазы и большого молекулярного ответа была выполнена алло-ТГСК от НЛА-идентичного сиблинга после миелоаблативного режима кондиционирования, однако в связи с рецидивом заболевания ему впоследствии выполнена повторная алло-ТГСК от гаплоидентичного донора.

В связи с первичной несостоятельностью трансплантата по витальным показаниям больному выполнена третья алло-ТГСК от первого полностью

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Characteristics of patients

Больной, возраст на момент алло-ТГСК, пол Patient, age at time of allo-HSCT, gender	К., 26 лет, муж. K., 26 y.o., male.	П., 42 года, муж P., 42 y.o., male	М., 35 лет, жен M. 35 y.o., female
Диагноз / Diagnosis	ХМЛ / CML	В-ОЛЛ / B-ALL	В-ОЛЛ / B-ALL
Вид алло-ТГСК, кондиционирование Type of allo-HSCT, conditioning regimen	HLA-идентичный сиблинг, RIC HLA-identical sibling, RIC	Неродственный частично совместимый донор, RIC Mismatched Unrelated Donor, RIC	Гаплоидентичный донор, RIC Haploidentical donor, RIC
Источник трансплантата Transplant Source	СКПК PBSC	СКПК PBSC	СКПК PBSC
Количество ТГСК в анамнезе Number of allo-HSCT in the anamnesis	3	1	1
ОРТПХ в анамнезе aGVHD in the anamnesis	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes
Органы-мишени хрРТПХ Target organs of chronic GVHD	Легкие, слизистые рта и глаз Lungs, mucosis of oral cavity and eyes	Легкие, слизистые рта и глаз Lungs, mucosis of oral cavity and eyes	Легкие / Lungs
Степень тяжести хрРТПХ Severity of chronic GVHD	Тяжелая / Severe	Тяжелая / Severe	Тяжелая / Severe
Количество линий терапии до белумосудила Number of therapy lines before BEL	2 (ПЗ, РУКС + ФАМ + ПФД) 2 (PRED, RUX + FAM + PFD)	3 (ПЗ, РУКС, ИМА + ФАМ) 3 (PRED, RUX, IMA + FAM)	3 (РУКС, РТМ, ИМА + ФАМ) 3 (RUX, RTX, IMA + FAM)
Время от диагноза хрРТПХ до назначения БЕЛ Time from the diagnosis of chronic GVHD to the prescription of BEL	15 мес. / 15 mos	35 мес. / 35 mos	28 мес. / 28 mos
Настоящая терапия Current therapy	РУКС, БЕЛ, ФАМ RUX, BEL, FAM	РУКС, БЕЛ, ФАМ RUX, BEL, FAM	РУКС, БЕЛ, ФАМ RUX, BEL, FAM

Примечания. БЕЛ — белумосудил, В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ИМА — иматиниб, ОРТПХ — острая РТПХ, ФАМ — флутиказон + азитромицин + монтелукаст, ПЗ — преднизолон, ПФД — перфинидон, РТМ — ритуксимаб, РУКС — руксолитиниб, СКПК — стволовые клетки периферической крови, ХМЛ — хронический миелолейкоз, RIC — кондиционирование в режиме пониженной интенсивности.

Notes. aGVHD — acute GVHD, B-ALL — B-cell acute lymphoblastic leukemia, BEL — belumosudil, IMA — imatinib, FAM — fluticasone + azithromycin + montelukast, MUD — Mismatched unrelated donor, PBSC — Peripheral Blood Stem Cells, PRED — prednisone, PFD — perfinidone, RIC reduced-intensity conditioning, RTX — rituximab, RUX — ruxolitinib.

совместимого донора, кондиционирование выполняли в режиме флударабин (90 мг/м²) + мелфалан (70 мг/м²). Иммуносупрессивную терапию проводили циклофосфамидом (50 мг/кг), циклоспорином (3 мг/кг/сут с +5 дня), микофенолата мофетиллом (30 мг/кг/сут с +5 дня). Приживление трансплантата зарегистрировано на +17 день. При обследовании после алло-ТГСК достигнута молекулярная ремиссия на фоне донорского кроветворения.

Через 3 мес. после третьей алло-ТГСК диагностировали тяжелую хрРТПХ с поражением слизистых полости рта (2 балла), глаз (2 балла), кожи (2 балла) и легких (3 балла, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) 23%) в соответствии с критериями NIN [18], одновременно отметили развитие двусторонней пневмонии, острой дыхательной недостаточности. В качестве первой линии терапии были назначены преднизолон 1 мг/кг/сут, циклоспорин 3 мг/кг/сут и ФАМ-терапия (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут), сопроводительная и антимик-

робная терапия (вориконазол 400 мг/сут, валацикло-вир 1000 мг, ко-тримаксозол 480 мг/сут). Несмотря на разрешение инфекционного процесса и регресс дыхательной недостаточности, через 4 недели терапии сохранялись признаки хрРТПХ: поражение слизистых полости рта — 2 балла, глаз — 2 балла, кожи — 2 балла, легких — 3 балла (ОФВ1 15%) [15], что было расценено как рефрактерное к терапии ГК течение хрРТПХ.

В качестве второй линии терапии был назначен руксолитиниб 20 мг/сут, в результате достигнут частичный ответ: регресс кожных проявлений (0 баллов) и уменьшение выраженности поражения слизистой полости рта (1 балл) [15]. Однако сохранялись проявления хрРТПХ с поражением глаз (2 балла) и тяжелое поражение легких с критическим снижением функции внешнего дыхания (3 балла, ОФВ1 20%) [15], в связи с чем дополнительно проводили антифибротическую терапию пирфенидоном 2403 мг/сут без значимого клинического улучшения. Больной был включен в лист ожидания трансплантации легких.

В дальнейшем отмечались рецидивирующие инфекционные осложнения дыхательных путей, включая бронхиты, пневмонии и инвазивный аспергиллез легких. Через 15 мес. после диагностики хрРТПХ в качестве третьей линии терапии был назначен белумосудил 200 мг/сут в комбинации с руксолитинибом и ФАМ-терапией (оценка активности хрРТПХ: слизистые ротовой полости (1 балл), глаз (2 балла), кожа (0 баллов), легкие (3 балла, ОФВ1 16%)) [15]. Частичный ответ был достигнут через 2 мес. терапии белумосудилом: поражение слизистых полости рта — 0 баллов, глаз — 1 балл, кожи — 0 баллов, легких — 3 балла (ОФВ1 16%) [15]. При последующем наблюдении в течение 6 мес. сохранялась стабилизация легочной хрРТПХ без признаков дальнейшего ухудшения функции дыхания. В результате приема белумосудила отмечено снижение частоты инфекционных эпизодов: за период наблюдения зарегистрирован только один эпизод риновирусной инфекции с субфебрильной температурой. Из нежелательных явлений отмечалась умеренная сонливость, не потребовавшая коррекции терапии.

Клиническое наблюдение 2

Больному П., 40 лет, с диагнозом «В-острый лимфобластный лейкоз» (В-ОЛЛ) на фоне МОБ-негативной ремиссии выполнена алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора после режима кондиционирования пониженной интенсивности флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг; иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид (100 мг/кг), циклоспорин (3 мг/кг/сут с +5 дня), микофенолата мофетил (45 мг/кг/сут с +5 дня). После алло-ТГСК отмечено развитие поздней острой РТПХ III степени с поражением печени и кишечника. В результате терапии ГК достигнут полный ответ.

Через 12 мес. после алло-ТГСК диагностировали тяжелую хрРТПХ с поражением слизистых полости рта (1 балл), глаз (2 балла) и легких (3 балла, ОФВ1 26%) [18]. В качестве первой линии терапии назначены преднизолон 1 мг/кг/сут и ФАМ-терапия (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут). Через 1 мес. констатировали резистентность к терапии ГК. В качестве второй линии терапии назначен руксолитиниб 20 мг/сут, после лечения которым достигнут частичный ответ со стороны слизистой полости рта, однако сохранялось тяжелое поражение слизистой глаз (2 балла) и легких, отмечалось прогрессирующее снижение ОФВ1 (3 балла, ОФВ1 21%) [15]. В дальнейшем проводили терапию иматинибом 200 мг/сут без значимого клинического улучшения. У больного персистировали инфекционные осложнения дыхательных путей, вследствие чего проводили антибактериальную терапию.

Белумосудил 200 мг/сут. в сочетании с руксолитинибом и ФАМ были назначены спустя 35 мес. после

диагностики хрРТПХ. В течение 6 мес. терапии белумосудилом сохранялась стабилизация хрРТПХ: слизистые ротовой полости (0 баллов), глаз (2 балла), легкие (3 балла, ОФВ1 20%) [15]. Несмотря на отсутствие существенного улучшения функциональных показателей, больной отметил уменьшение выраженности симптомов поражения глаз, снижение потребности в использовании увлажняющих препаратов и исчезновение ощущения инородного тела. При проведении терапии зарегистрирован один эпизод острой респираторной инфекции без тяжелого течения. Других клинически значимых нежелательных явлений не отмечено.

Клиническое наблюдение 3

Больной М., 33 лет, с диагнозом «В-ОЛЛ» на фоне второй МОБ-негативной ремиссии выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора после режима кондиционирования пониженной интенсивности: флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг; иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид (100 мг/кг), циклоспорин (3 мг/кг/сут с +5 дня), микофенолата мофетил (45 мг/кг/сут с +5 дня).

В раннем посттрансплантационном периоде отмечено развитие персистирующей формы острой РТПХ с поражением кишечника и кожи, потребовавшей повторных курсов терапии ГК (стартовая доза 2 мг/кг/сут) и приема руксолитиниба 20 мг/сут. В дальнейшем в результате цитомегаловирусной инфекции развилась вторичная гипофункция трансплантата, в связи с чем была выполнена инфузия селектированных CD34+ клеток донора. В последующем у больной отмечались тяжелые инфекционные осложнения со стороны легких, включая пневмоцистную пневмонию, а также эпизоды грибковой и вирусной инфекции. Несмотря на проводимую антимикробную терапию, сохранялась сниженная функция внешнего дыхания (ОФВ1) 45%.

С целью дифференциальной диагностики выполнена биопсия легкого, по данным гистологического исследования выявлена картина хронического воспаления с элементами облитерирующего бронхиолита, а также определялась репликация ДНК вируса Эпштейна — Барр, вируса герпеса человека 6-го типа. Учитывая полученные данные, через 16 мес. после алло-ТГСК диагностирована тяжелая форма хрРТПХ с поражением легких (2 балла, ОФВ1 45%) [18], а также вирусная инфекция. Учитывая длительную терапию ГК по поводу нескольких эпизодов острой РТПХ, терапию руксолитинибом, в качестве следующих линий терапии применяли руксолитиниб 20 мг/сут, ритуксимаб 375 мг/м² 4 введения, иматиниб 200 мг/сут и ФАМ-терапию (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут).

В результате терапии иматинибом развились нежелательные явления в виде мышечных судорог, тошно-

ты, периферических отеков и симптомов депрессии, что потребовало отмены препарата. Сохранялась стабилизация хрРТПХ. Через 28 мес. после установления диагноза хрРТПХ больной был назначен белумосудил 200 мг/сут в комбинации с руксолитинибом 20 мг/сут и ФАМ-терапией (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут). Исходный показатель ОФВ1 перед началом терапии составил 49 %. В течение 6 мес. терапии отмечалась стабилизация легочной хрРТПХ без признаков прогрессирования заболевания, ОФВ1 48 %, клинически значимых инфекционных осложнений не зарегистрировано.

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях белумосудил применяли у больных с хрРТПХ тяжелой степени, резистентной к ГК. У всех больных отмечалось поражение легких, а назначение препарата произведено через значительное время от момента диагноза хрРТПХ (от 15 до 35 мес.). Все больные ранее получали ГК, руксолитиниб и другие препараты, такие как иматиниб, ритуксимаб и антифибротические препараты, без большого эффекта, что свидетельствует об ограниченных терапевтических опциях.

Все больные имели фиброзно-воспалительный фенотип заболевания с длительным течением, выраженным снижением функции внешнего дыхания и множественными инфекционными осложнениями. В подобных клинических ситуациях достижение полного ответа представляется маловероятным вследствие формирования необратимых структурных изменений легочной ткани. Именно поэтому стабилизацию заболевания и отсутствие дальнейшего снижения ОФВ1 у представленных больных следует рассматривать как клинически значимый результат терапии.

В представленной серии наблюдений наибольший эффект отмечался в отношении поражения слизистых оболочек и субъективных симптомов, тогда как динамика легочных функциональных показателей была ограниченной. Вероятной причиной отсутствия ответа у больных может являться позднее назначение

белумосудила на этапе уже сформировавшихся фиброзных изменений легких. Кроме того, существенное влияние на течение заболевания могли оказывать длительная предшествующая иммуносупрессивная терапия, повторные инфекционные осложнения и исходное снижение функции внешнего дыхания. Важен благоприятный профиль безопасности белумосудила даже в условиях комбинированной терапии с руксолитинибом и ФАМ. Несмотря на тяжелый инфекционный анамнез, у больных не зарегистрировано развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений или нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии.

Полученные данные позволяют предположить, что более раннее назначение белумосудила, до формирования необратимых фиброзных изменений легких, потенциально может быть ассоциировано с более выраженным клиническим ответом. Для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие проспективные исследования. Однако существуют ограничения и нерешенные вопросы, такие как: ограниченные данные долгосрочной безопасности и влияние на выживаемость [19]. Нет данных об оптимальной последовательности терапии (какие линии предпочтительны до и после белумосудила), а также о сочетании с другими иммуносупрессивными агентами [20]. Необходимо исследование биомаркеров для определения глубины ответа и предикторов эффективности терапии [21].

Таким образом, лечение белумосудилом является эффективной и хорошо переносимой опцией терапии у больных с рефрактерной хрРТПХ, включая тяжелые формы с поражением легких. Даже при позднем назначении препарат позволяет достичь клинического ответа или стабилизации процесса. Представленные клинические наблюдения дополняют данные клинических исследований и подчеркивают потенциал препарата в реальной клинической практике. Дальнейшие исследования и накопление опыта помогут уточнить оптимальные схемы применения, долгосрочный профиль безопасности и место в стратегиях последовательной терапии хрРТПХ.

Литература

1. MacDonald K.P.A., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13–21. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-06-686618.
2. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):449–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
3. Wong F.L., Francisco L., Togawa K., et al. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010;115(12):2508–19. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-06-225631.
4. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E.D. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215–33. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.

References

1. MacDonald K.P.A., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13–21. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-06-686618.
2. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):449–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
3. Wong F.L., Francisco L., Togawa K., et al. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010;115(12):2508–19. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-06-225631.
4. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E.D. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215–33. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.

5. Jagasia M., Lazaryan A., Bachier C.R., et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1888–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02754;WGROU:STRING:PUBLICATION.
6. Lee S.J., Nguyen T.D., Onstad L., et al. Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):555–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.042.
7. Moiseev I.S., Drovok M.Y., Motorin D. V., et al. Multicenter non-interventional retrospective study: prevalence, clinical characteristics and approaches to the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in the Russian Federation. *Cell Ther Transplant.* 2023;12(4):11–23. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2023-12-4-11-23.
8. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–79. DOI: 10.1056/NEJMr1703472.
9. Моисеев И.С., Балашов Д.Н., Бронин Г.О. и др. Рекомендации Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии по диагностике и лечению реакции «трансплантат против хозяина». *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):55–86. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-55-86.
10. DeFilipp Z., Couriel D.R., Lazaryan A., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):729–37. DOI: 10.1016/j.jct.2021.05.004.
11. Flowers M.E.D., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;125(4):606–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-08-551994.
12. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Nyuydzefe M.S., et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(47):16814–9. DOI: 10.1073/PNAS.1414189111.
13. Flynn R., Paz K., Du J., et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood.* 2016;127(17):2144–54. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-10-678706.
14. Cutler C., Lee S.J., Arai S., et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138(22):2278–89. DOI: 10.1182/BLOOD.2021012021.
15. Lee S.J., Wolff D., Kitko C., et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):984–99. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
16. Hall K., Lazaryan A., Der Laan M. van, et al. Efficacy and Safety of Belumosudil as Compared with Best Available Therapy for the Treatment of cGVHD in the US. *Blood Adv.* 2026;10 (3): 682-693. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025015832.
17. Bykova T.A., Levkovsky N. V., Moiseev I.S., et al. Belumosudil in pediatric patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: single-center experience. *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):35–40. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-35-40.
18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
19. Przepiorka D., Le R.Q., Ionan A., et al. FDA Approval Summary: Belumosudil For Adult and Pediatric Patients 12 Years and Older with Chronic GVHD After Two
5. Jagasia M., Lazaryan A., Bachier C.R., et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1888–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02754;WGROU:STRING:PUBLICATION.
6. Lee S.J., Nguyen T.D., Onstad L., et al. Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):555–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.042.
7. Moiseev I.S., Drovok M.Y., Motorin D. V., et al. Multicenter non-interventional retrospective study: prevalence, clinical characteristics and approaches to the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in the Russian Federation. *Cell Ther Transplant.* 2023;12(4):11–23. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2023-12-4-11-23.
8. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–79. DOI: 10.1056/NEJMr1703472.
9. Moiseev I.S., Balashov D.N., Bronin G.O., et al. Recommendations of Russian Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell therapy for diagnosis and treatment of graft-versus-host disease. *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):55–86 (In Russian). DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-55-86.
10. DeFilipp Z., Couriel D.R., Lazaryan A., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):729–37. DOI: 10.1016/j.jct.2021.05.004.
11. Flowers M.E.D., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;125(4):606–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-08-551994.
12. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Nyuydzefe M.S., et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(47):16814–9. DOI: 10.1073/PNAS.1414189111.
13. Flynn R., Paz K., Du J., et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood.* 2016;127(17):2144–54. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-10-678706.
14. Cutler C., Lee S.J., Arai S., et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138(22):2278–89. DOI: 10.1182/BLOOD.2021012021.
15. Lee S.J., Wolff D., Kitko C., et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):984–99. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
16. Hall K., Lazaryan A., Der Laan M. van, et al. Efficacy and Safety of Belumosudil as Compared with Best Available Therapy for the Treatment of cGVHD in the US. *Blood Adv.* 2026;10 (3): 682-693. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025015832.
17. Bykova T.A., Levkovsky N. V., Moiseev I.S., et al. Belumosudil in pediatric patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: single-center experience. *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):35–40. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-35-40.
18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
19. Przepiorka D., Le R.Q., Ionan A., et al. FDA Approval Summary: Belumosudil For Adult and Pediatric Patients 12 Years and Older with Chronic GVHD After Two

or More Prior Lines of Systemic Therapy. Clin Cancer Res. 2022;28(12):2488. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4176.

20. Qadri M., Ihtasham A., Shahid I., et al. Efficacy and Safety of Belumosudil in Chronic Graft versus Host Disease (cGVHD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Research Square 2025; DOI: 10.21203/RS.3.RS-6383341/V1.

21. Sharma R., Holtzman N.G., Pusic I., et al. Belumosudil reduces oral chronic graft-versus-host disease tissue inflammation and fibrosis: a ROCKstar companion study. Blood Adv. 2025;9(14):3479–94. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025016170.

Информация об авторах

Васильева Вера Алексеевна*, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Королева Ольга Михайловна, гематолог дневного стационара иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kinger-777@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9859-2849>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kuzlara@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 17.03.2026

Принята к печати: 29.05.2026

or More Prior Lines of Systemic Therapy. Clin Cancer Res. 2022;28(12):2488. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4176.

20. Qadri M., Ihtasham A., Shahid I., et al. Efficacy and Safety of Belumosudil in Chronic Graft versus Host Disease (cGVHD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Research Square. 2025; DOI: 10.21203/RS.3.RS-6383341/V1.

21. Sharma R., Holtzman N.G., Pusic I., et al. Belumosudil reduces oral chronic graft-versus-host disease tissue inflammation and fibrosis: a ROCKstar companion study. Blood Adv. 2025;9(14):3479–94. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025016170.

Information about the authors

Vera A. Vasilyeva*, Cand. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department for Immunotherapy after Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Olga M. Koroleva, Hematologist of Outpatient Department for Immunotherapy after Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kinger-777@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9859-2849>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of Department of Chemotherapy for Hematological Malignancies and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kuzlara@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

* Corresponding author

Received 17 Mar 2026

Accepted 29 May 2026